

(19) 日本国特許庁 (J P)

## (12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平9-30962

(43) 公開日 平成9年(1997)2月4日

(51) Int.Cl. <sup>8</sup>	識別記号	序内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 31/23	A D N		A 6 1 K 31/23	A D N
35/12	A C B		35/12	A C B
35/80			35/80	Z
C 1 2 P 7/64			C 1 2 P 7/64	
# (C 1 2 P 7/64				

審査請求 未請求 請求項の数 8 F D (全 18 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願平7-207575	(71) 出願人	000227009 日清製油株式会社 東京都中央区新川1丁目23番1号
(22) 出願日	平成7年(1995)7月21日	(72) 発明者	辻 宏明 東京都世田谷区八幡山3-14-9
		(72) 発明者	高橋 千枝 神奈川県横浜市鶴見区生麦1-3-1-807
		(72) 発明者	瀬戸 明 神奈川県横浜市戸塚区上倉田町2007-27-201
		(72) 発明者	堀 宗雄 神奈川県横浜市中区山手町127

## (54) 【発明の名称】 医療用油脂含有組成物

## (57) 【要約】

【構成】 グリセリドの構成脂肪酸として n-3 系長鎖多価不飽和脂肪酸を含み、n-3 系長鎖多価不飽和脂肪酸の総量の 40 モル%未満がグリセリドの 2 位に結合した混合トリグリセリドからなる油脂または該混合トリグリセリドを含有してなる油脂を配合した流動食、輸液、脂肪乳剤等の医療用油脂含有組成物。

【効果】 本発明の油脂含有組成物は、従来の n-3 系長鎖多価不飽和脂肪酸供給源を同量配合したものよりも、血中コレステロール値および/または血中トリグリセリド値を低減化する作用(血中脂質濃度改善効果)が大きく、かつエイコサノイドの P G I<sub>2</sub> 産生量を増加および T X A<sub>2</sub> 産生量を減少せしめる作用(血小板凝集能抑制効果)が大きい。

1

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 グリセリドの構成脂肪酸としてn-3系長鎖多価不飽和脂肪酸を含み、n-3系長鎖多価不飽和脂肪酸の総量の40モル%未満がグリセリドの2位に結合した混合トリグリセリドからなる油脂を配合した医療用油脂含有組成物。

【請求項2】 請求項1に記載の混合トリグリセリドを5重量%以上含んでなる油脂を配合した医療用油脂含有組成物。

【請求項3】 n-3系長鎖多価不飽和脂肪酸が $\alpha$ -リノレン酸、アラキドン酸、エイコサペンタエン酸、ドコサヘンタエン酸およびドコサヘキサエン酸からなる群から選ばれる1種もしくは2種以上である請求項1または2に記載の医療用油脂含有組成物。

【請求項4】 n-3系長鎖多価不飽和脂肪酸がエイコサペンタエン酸および/またはドコサヘキサエン酸である請求項1または2に記載の医療用油脂含有組成物。

【請求項5】 混合トリグリセリドが海産哺乳動物もしくは鯊科鰻属から得られるものまたはこれらを濃縮処理したものまたはこれらをエステル交換処理したものである請求項1~4のいずれか1項に記載の医療用油脂含有組成物。

【請求項6】 海産哺乳動物がクジラまたはアザラシである請求項5に記載の医療用油脂含有組成物。

【請求項7】 微細藻類がナノクロコプス属、トラストキトリウム属、イソクリシス属またはクリパテコディウム属のいずれかに属するものである請求項5に記載の医療用油脂含有組成物。

【請求項8】 混合トリグリセリドがグリセリドの1, 3位に特異性を有するリパーゼを用い、エステル交換反応によって製造されたものである請求項1, 2または5のいずれか1項に記載の医療用油脂含有組成物。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、血中の中性脂質やコレステロール含量を低減し、かつ血小板凝集を抑制する効果の高い医療用油脂含有組成物に関する。

## 【0002】

【従来の技術】近年、食生活様式の多様化や摂取カロリーの過剰、その他の要因を背景として、血中の中性脂質（トリグリセリド）やコレステロールの値が高い高脂血症患者が増えている。高脂血症はやがて虚血性心疾患や動脈硬化等の症状をひきおこす危険因子と考えられている。

【0003】血清中コレステロール値と虚血性心疾患の発症危険率との間には正の相関が認められ、血清中コレステロール値を低下させると虚血性心疾患の発症危険率も低下することが疫学調査の結果から明らかにされている（例えば水島 裕ら、「今日の治療薬（1993年版）」、第361頁、南江堂）。また高トリグリセリド

2

血症は脂肪肝、肝炎等の発症に結びつくほか、虚血性心疾患の危険因子としての側面も指摘されている。そのため臨床的には、高脂血症のなかでも特に高コレステロール血症および高トリグリセリド血症が大きな問題となっており、この対策として一般的には高脂血症患者に対して摂取カロリー制限等の食事療法とともに、クロフィブラート、ニコチン酸コレステラミン、ニコチン酸トコフェロール、ソステロール、デキストラン硫酸等の抗高脂血症剤の投与による治療が行われている。

【0004】また動脈硬化症のなかでも粥状動脈硬化症は、冠状動脈、脳底動脈、腎動脈、胸・腹部大動脈等の内腔に脂肪沈着やプラーク形成が起こるもので、血管内腔における脂肪やコレステロール等の脂質の異常蓄積が大きな原因となっていると考えられている。動脈硬化症では血管壁の異常や血流の異常と相まって血小板の粘着・凝集が促進され、やがて動脈血栓へと進行する。薬物を用いる動脈血栓の治療には血小板凝集抑制剤（例えばワーファリン、アスピリン等）を主体とする抗血小板療法や、できあがった血栓、血栓を溶解するための血栓溶解剤（例えばウロキナーゼ、ストレプトキナーゼ等）が広く用いられている。

【0005】なお生体内で多価不飽和脂肪酸から合成されるプロスタグランジンやトロボキサン等のエイコサノイドには血小板凝集作用、血管収縮作用をもつものと、逆に血小板凝集抑制作用、血管拡張作用を有しているものがあり、これらエイコサノイドは動脈硬化症の発症と密接に係わっていることがわかっていて、また、エイコサノイドのなかでもプロスタグランジンI<sub>2</sub>（以下、PGI<sub>2</sub>）と略すことがある。）は血小板凝集抑制作用、血管拡張作用および血圧低下作用を有し、トロボキサンA<sub>2</sub>（以下、TXA<sub>2</sub>）と略すことがある。）は血小板凝集誘起作用および血管収縮作用を有することが知られている。

【0006】このように、血中脂質濃度ととりわけ血中コレステロールおよび血中トリグリセリドの濃度が高くなると高脂血症を発症し、これはやがて虚血性心疾患等の症状をひきおこし、また血中脂質が血管内腔に異常蓄積すると血小板の粘着や凝集を促進することになり、そして動脈血栓の形成につながり、粥状動脈硬化症等の症状をひきおこすことになるといわれており、血中脂質濃度は高脂血症や虚血性心疾患、また血小板の凝集性や動脈硬化症疾患、動脈血栓形成等と密接な関連性があることが知られている。

【0007】ところで、通常の食事に供される原材料の中には血中コレステロールや血中トリグリセリドの濃度を低下させる成分を含むものがある。例えば前記ソステロールは大豆中に含まれるステロイド化合物のステロールであり、また特開平3-53866号公報にはゴマ油由来のリグナン類化合物が開示され、これを配合したバターやマヨネーズ等の飲食物が提案されている。エイコサバ

ンタエン酸 (C<sub>20:5</sub>、但しCの後の数字は総炭素数：二重結合数を表す。以下同様。全シス-5, 8, 11, 14, 17-eicosapentaenoic acid、以下EPAと略す。)やドコサヘキサエン酸 (C<sub>22:6</sub>、全シス-4, 7, 10, 13, 16, 19-docosahexaenoic acid、以下DHAと略す。)のようなn-3系長鎖多価不飽和脂肪酸およびこれらを含む食品素材が血清中のコレステロール値やトリグリセリド値を低減させる作用があることも動物実験や臨床実験により明らかになっている(例えばRobinson, D.R.ら, J.Lipid Res., 第34巻, 第1435頁, 1993年)。

【0008】EPAやDHAを摂取または投与することによってひきおこされる血清中コレステロール値の低下の作用機序は、n-3系長鎖多価不飽和脂肪酸またはこれを含む油脂等の取り込みにより肝臓内でのコレステロール合成が抑制され、その結果として血中へのコレステロールの放出が抑制されるためと推定されている(Choi, Y.S.ら, Lipids, 第24巻, 第45頁, 1989年)。また血清中トリグリセリド値の低下は、n-3系長鎖多価不飽和脂肪酸が肝臓におけるトリグリセリド合成を抑制することによるものと推測されている(原健次、「油脂」、第46巻, No. 4, 第90頁, 1993年)。

【0009】またEPAやDHA等のn-3系長鎖多価不飽和脂肪酸が血小板凝集作用を抑制すること知られている。すなわち疫学調査により、n-3系長鎖多価不飽和脂肪酸の摂取と血小板凝集能抑制、全血粘度の低下との間に有意な相関が認められ、また心臓血管系疾患や脳血管系疾患による死亡率との間に逆相関ないしは該疾患による死亡率の低下が認められることが報告されている(Hirai, A.ら, Lancet, 第2巻, 第1132頁, 1980年)。n-3系長鎖多価不飽和脂肪酸の摂取による虚血性心疾患由来の死亡率低下の機序としては抗血小板凝集作用、血漿脂質改善作用等が考えられる。

【0010】そこで、血中コレステロール値や血中トリグリセリド値を低減させるため、あるいは血小板凝集を抑制させるため、また高脂血症を予防したり高脂血症患者の血中脂質濃度を改善することを含む、さらにはまた動脈硬化症の予防や治療を目的として、EPAやDHAを含有する魚を多く含む食品を意図的に摂取したり、EPAやDHAを含む魚油や魚油濃縮物等を素材とする育児用調製粉乳、健康食品等が市販されている。しかしながら、これらは多量かつ長期間にわたり摂取または投与する必要があるといわれている。

【0011】EPAやDHA等のn-3系長鎖多価不飽和脂肪酸を含む魚油としては主にイワシ油、タラ肝油、ニシン油、イカ油、マグロ眼窩油等が用いられているが、これらの油脂の化学的構造はいずれもトリグリセリドにエステル結合して存在するn-3系長鎖多価不飽和脂肪酸の総量の50%以上がトリグリセリドの2位

の構成脂肪酸としてあり、換言すればn-3系長鎖多価不飽和脂肪酸はトリグリセリドの1位および3位よりも2位により多くエステル結合した構造となっている。

【0012】一方、EPAやDHAのようなn-3系長鎖多価不飽和脂肪酸は、前述のように血中脂質の低減化効果および血小板凝集能の抑制効果を有する反面、通常の例えば食用植物油の構造脂肪酸に比べて二重結合を分子内に数多くもつため酸化され易く、過剰に摂取すると生体に対して有害な作用をもたらすことも知られている。生体内で脂質の過酸化反応が進行すると、生体膜に障害を生じ、虚血性心疾患、動脈硬化、白内障、癌、アルツハイマー病、膠原病、アミロイドーシス等の病変の原因となることが推測されている。

【0013】ところで、高脂血症はメタボリック症候群、閉塞性胆道疾患、甲状腺機能低下症、糖尿病等の二次性疾患として発症する場合も多く、また動脈硬化症においても病状が重度になると、その他の疾病の場合と同様に患者の食欲減退、消化吸収機能の低下が起こる。このような症状に対しては医療的に栄養あるいはカロリー補給を行うために流動食、輸液、脂肪乳剤等の手段が採用されている。

【0014】流動食は低栄養状態あるいは消化吸収機能低下状態にある患者に対応した、消化性や吸収性が良く、消化残渣による消化管への機械的刺激が少ない、各々の病態に適用できる治療食である。経口的に摂取することが多いが、患者の状態によっては、流動食を経管で経腸的に投与することもある。流動食には天然濃厚流動食、半消化・成分栄養剤等があり、その素材は穀類、イモ類、豆類、卵、牛乳・乳製品、野菜類、果実類、魚介・肉類、バターや植物油、砂糖等である。

【0015】輸液は、経口摂取できない場合または経口摂取や投与のみでは不十分な場合の栄養保持、水分・電解質等の平衡の是正と維持、循環血流量の維持の目的で用いられる。栄養輸液剤には糖質輸液剤、アミノ酸輸液剤および脂肪乳剤がある。

【0016】脂肪乳剤はトリグリセリド、リン脂質およびグリセリン等を含み構成されている。エネルギーが高く、また糖質輸液剤と異なり浸透圧利尿を起こさないなどの特徴を持っている。栄養保持に用いる脂肪乳剤は、高カロリー輸液療法の際に、主にエネルギー源および必須脂肪酸(リノール酸など)の供給を目的として、全投与カロリー量の約10%になるように高カロリー輸液用基本液と混合して末梢静脈から投与される。

【0017】【発明が解決しようとする課題】本発明はこのような現状に鑑みてなされたものであり、その目的とするところは、ヒトをはじめ動物に対して、副作用がなく、従来のn-3系長鎖多価不飽和脂肪酸供給源よりも少量の使用で、血中脂質濃度を減少させ、かつ血小板凝集能を抑制する効果の高い医療用油脂含有組成物を提供すること

ある。

【0018】

課題を解決するための手段】本発明者らは、上記目的を達成するため鋭意研究を行った結果、グリセリド構造の1位および/または3位にn-3系長鎖多価不飽和脂肪酸が多く分布する油脂は、グリセリド構造の2位にn-3系長鎖多価不飽和脂肪酸が多く分布する魚油等の一般的なn-3系長鎖多価不飽和脂肪酸供給源に比べて、血中コレステロール値および/または血中トリグリセリド値を低減させる効果が極めて高く、かつまた血小板凝集能を抑制する効果が顕著に大きく、上記の目的が達成されることを見出した。本発明はかかる知見に基づいて完成されたものである。

【0019】すなわち本発明の要旨は、グリセリドの構成脂肪酸としてn-3系長鎖多価不飽和脂肪酸を含み、n-3系長鎖多価不飽和脂肪酸の総量の40モル%未満がグリセリドの2位に結合した混合トリグリセリドからなる油脂または該混合トリグリセリドを含有してなる油脂を配合した医薬用油脂含有組成物である。

【0020】本発明で特徴とする混合トリグリセリドは、n-3系長鎖多価不飽和脂肪酸を含有する脂肪酸とグリセリンとから構成されるトリグリセリドにおいて、n-3系長鎖多価不飽和脂肪酸の総量を100モル%としたとき、その40モル%未満とn-3系長鎖多価不飽和脂肪酸以外の任意の脂肪酸とがトリグリセリドの2位にエステル結合しており、かつn-3系長鎖多価不飽和脂肪酸の60モル%以上とn-3系長鎖多価不飽和脂肪酸以外の任意の脂肪酸とがトリグリセリドの1位および3位においてランダムにまたは非ランダムに分布してエステル結合しているものである。

【0021】ここにn-3系長鎖多価不飽和脂肪酸とは炭素数が18以上で二重結合を3個以上有するn-3系直鎖状不飽和脂肪酸をいい、具体的には $\alpha$ -リノレン酸(C<sub>18:3</sub>)、オクタデカテトラエン酸(C<sub>18:4</sub>)、6,9,12,15-octadecatetraenoic acid)、アラキドン酸(C<sub>22:4</sub>)、EPA(C<sub>20:5</sub>)、ドコサペンタエン酸(C<sub>22:5</sub>)、7,10,13,16,19-docosapentaenoic acid)、DHA(C<sub>22:6</sub>)等を例示することができる。本発明では、これらのうち $\alpha$ -リノレン酸、アラキドン酸、EPA、ドコサペンタエン酸およびDHAからなる群から選ばれる1種もしくは2種以上の任意の割合の混合脂肪酸が好ましく、さらにはEPAおよび/またはDHAがより好ましい。

【0022】またn-3系長鎖多価不飽和脂肪酸以外の脂肪酸としては、短鎖、中鎖および長鎖各脂肪酸、また飽和および不飽和各脂肪酸のいずれを問わず使用できるが、このうち直鎖状であって、炭素数が6以上の中鎖ないし長鎖の、飽和または不飽和脂肪酸に属するものが望ましい。かかる脂肪酸としてカプロン酸(C<sub>6:0</sub>)、カプリル酸(C<sub>8:0</sub>)、カプリン酸(C<sub>10:0</sub>)、ラウリン

酸(C<sub>12:0</sub>)、ミリスチン酸(C<sub>14:0</sub>)、パルミチン酸(C<sub>16:0</sub>)、パルミトオレイン酸(C<sub>16:1</sub>)、ステアリン酸(C<sub>18:0</sub>)、オレイン酸(C<sub>18:1</sub>)、エライジン酸(C<sub>18:1</sub>)、リノール酸(C<sub>18:2</sub>)、 $\alpha'$ -リノレン酸(C<sub>18:3</sub>)、5,8,11-オクタデカトリエン酸)、 $\alpha$ -リノレン酸(C<sub>18:3</sub>)、6,9,12-オクタデカトリエン酸)、エリオステアリン酸(C<sub>18:3</sub>)、9,11,13-オクタデカトリエン酸)、アラキジン酸(C<sub>20:5</sub>)、ガドリン酸(C<sub>20:1</sub>)、ペヘン酸(C<sub>22:0</sub>)、エルカ酸(C<sub>22:1</sub>)、ブラジジン酸(C<sub>22:1</sub>)等をあげることができる。これらの脂肪酸は単独で用いてもよく、または任意の割合の混合脂肪酸として使用してもよい。なお、これらのうち、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、オレイン酸、リノール酸等が好ましい。

【0023】前記したn-3系長鎖多価不飽和脂肪酸およびこれ以外の脂肪酸で構成される本発明に係る混合トリグリセリドを製造するには、化学合成法、エステル交換法、あるいは天然物からの抽出法等の技術を利用すればよい。化学合成法としては、例えば所望の量および組成の脂肪酸、脂肪酸無水物あるいは脂肪酸ハロゲン化物(脂肪酸クロライド)とグリセリンとを、酸性物質(塩酸、硫酸、パラトエンスルホン酸等)、アルカリ性物質(水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等)、金属(亜鉛、スズ、チタン、ニッケル等)、金属酸化物(酸化亜鉛、アルミナ、酸化第一鉄等)、金属ハロゲン化物(塩化アルミニウム、塩化スズ等)等のエステル化触媒の存在下または非存在下で、窒素ガス気流中にて100〜250℃に加熱し、生成する水を除去しながら1〜25時間エステル化反応せしめるのがよい。

【0024】エステル化生成物は必要に応じてアルカリ脱酸処理、活性炭、活性白土、アルミナ、シリカゲル、イオン交換樹脂等を用いる吸着・分離処理、メタノールやエタノール等の親水性有機溶剤および/またはn-ヘキサンやキシレン等の親油性有機溶剤を用いる溶剤分別処理を施して遊離脂肪酸、モノグリセリド、ジグリセリド、着色物質、有臭成分等の不純物を除去し、さらにはこれらの処理を適宜に組み合わせ、トリグリセリドの2位に結合するn-3系長鎖多価不飽和脂肪酸残基の含有量が、トリグリセリドの1位、2位および3位に結合するn-3系長鎖多価不飽和脂肪酸残基の総含有量の40モル%未満となるようにトリグリセリド成分を分離ないし濃縮してもよい。なお本発明に係る混合トリグリセリドは、例えば加熱かつ減圧下に水蒸気を吹き込み脱臭処理しておくことが望ましい。

【0025】エステル交換法を利用して本発明に係る混合トリグリセリドを得るには、例えば原料としてn-3系長鎖多価不飽和脂肪酸を多量に含有する脂肪酸のトリグリセリド(成分a-1)とn-3系長鎖多価不飽和脂肪酸を実質的に含まない少量含有の脂肪酸(成分a-2)

2)、成分a-2の低級アルコールエステル(メチルエステル、エチルエステル等。以下同様。)または成分a-2のトリグリセリドとを所望割合で混合し、あるいはn-3系長鎖多価不飽和脂肪酸を實質的に含まないか少量含有の脂肪酸のトリグリセリド(成分b-1)とn-3系長鎖多価不飽和脂肪酸を多量に含有する脂肪酸(成分b-2)または成分b-2の低級アルコールエステルとを所要量混合し、触媒として水酸化ナトリウム、水酸化カルシウム等のアルカリ性物質、ナトリウムメチラート、ナトリウムエチラート、リチウムブチラート等の金属アルコラート(金属アルコキシド)、塩基性アニオン交換樹脂、酸性カチオン交換樹脂等のイオン交換樹脂、あるいはリパーゼを用いてエステル交換反応を行わしめるのが簡便である。なお触媒として特定のリパーゼを用いてエステル交換すると、後述するのと、トリグリセリドの1位および3位に選択的に新たな脂肪酸基を導入することができ、本発明に係る混合トリグリセリドを製造する方法として望ましい。

【0026】前記エステル交換の原料は、成分a-1としてアマニ油、エゴマ油、シソ油等の植物油、イフシ油、タラ肝油、ニンシ油、イカ油、マグロ眼窩油等の魚油、クジラ、アザラシ、オットセイ等の海産哺乳動物を起源として得られる圧搾もしくは抽出油、該動物の乳脂、クロレラ、スズルナ、ドナリエラ等またナンノクロロプシス属(例えば*Nannochloropsis oculata*)、トラストキトリウム属(例えば*Thraustochytrium aureum*)、クリパテコディニウム属(例えば*Cryptocodinium cohnii*)、イソクリシス属(例えば*Isochrysis galbana*)等に属する微細藻類から抽出された油脂、モルティエラ(Mortierella)属等の微生物に由来する油脂、またn-3系長鎖多価不飽和脂肪酸またはこれを任意の割合で含む前記各種脂肪酸(段落番号0022の項参照)との混合脂肪酸のトリグリセリドを使用できる。成分a-2としては段落番号0022の項に記載の各種脂肪酸またはその誘導体を用いることができる。

【0027】また成分b-1として動植物、微生物、微細藻類等から得られるトリグリセリドがあり、大豆油、菜種油、綿実油、コーン油、パーム油、ヤシ油、サフラワー油、ハイオレックサフラワー油、ヒマワリ油、ハイオレックヒマワリ油、オリブ油、落花生油、カカオ脂、チャイニーズダロウ、サル脂、シア脂、牛脂、ラード、これらの水素添加油脂、分別油脂、前記成分a-2のトリグリセリド、中鎖脂肪酸トリグリセリド等を例示でき、成分b-2としては前記成分a-1の加水分解処理によって得られる脂肪酸がある。

【0028】エステル交換反応は、一例として前記原料をモル比率で成分a-1:成分a-2=1:0、1:5、成分b-1:成分b-2=1:2~10となるように混合し、アルカリまたは金属アルコラートを触媒とする場合には実質的に無水状態として8~120℃で

0.5~3時間エステル交換反応せしめる。またイオン交換樹脂を用いる場合も同様に原料を無水状態とするが、室温~40℃程度にてカラム方式で原料を循環接触させるのがよい。リパーゼを触媒として用いる場合には、原料中の水分量を1重量%以下にし、市販のリパーゼ粉末あるいはこれを公知の担体例えばゼライト、ケイソウ土、活性炭、多孔質ガラス、イオン交換樹脂、キトサン、高分子ポリマー、セルロース粉末などに固定化した固定化リパーゼを加え、20~80℃で0.5~20時間エステル交換反応せしめる。

【0029】リパーゼは次に述べる微生物を起源とするものあるいは動物臓器由来のものを使用できる。すなわちアスペルギルス属(例えば*Aspergillus niger*)、ムコール属(例えば*Mucor michei*)、キャンディダ属(例えば*Candida cylindracea*)、シュードモナス属(例えば*Pseudomonas fragi*)、アルカリゲネス属(例えば特昭58-36953号公報に記載の*Alcaligenes sp.*)、リゾプス属(例えば*Rhizopus delemar*)、ジオトリクム属(例えば*Geotrichum candidum*)等に属する微生物起源のリパーゼおよびブタ等の群属リパーゼである。このうちアスペルギルス属、ムコール属、アルカリゲネス属およびリゾプス属の微生物を起源とするリパーゼ、ブタ群属リパーゼはグリセリドの1位および3位に特異的に作用するため、本発明に係る混合トリグリセリドを製造するに際しては好適である。

【0030】前述した各種エステル交換方法によって得られるエステル交換反応物は、選択する原料の種類によってはエステル交換反応物そのものを本発明で用いる混合トリグリセリドとすることができるが、前記化学合成法によって得られるエステル化生成物の場合と同様に、必要に応じてアルカリ酸処理、吸着・分離処理、溶剤分別処理あるいは無溶剤分別(ウィンタリング)処理等を適宜に組み合わせる施し、不純物を除去したリグリセリド成分を分離あるいは濃縮して本発明で用いる混合トリグリセリドとすることもできる。なお該トリグリセリドは脱臭処理しておくことが望ましい。

【0031】本発明に係る混合トリグリセリドは天然物から油脂分を抽出する方法によっても得ることができる。すなわち前記エステル交換の原料(成分a-1)として記載したもののうち、クジラ、アザラシ(harbour seal, harp seal 等)、オットセイ等の海産哺乳動物の体組織、該動物から分泌される乳汁、クロレラ、スズルナ、ドナリエラ等の微細藻類の細胞またはこれらの培養細胞、ナンノクロロプシス属(*Nannochloropsis*)属、トラストキトリウム(*Thraustochytrium*)属、クリパテコディニウム(*Cryptocodinium*)属およびイソクリシス(*Isochrysis*)属等に属する微細藻類例えばナンノクロロプシス オキユラータ(*Nannochloropsis oculata*)、トラストキトリウム アウレウム(*Thraustochytrium aureum*)、クリパテコディニウム コーニー(*Cry*

pthecodinium cohnii)、イソクリシス ガルバナ (Isochrysis galbana) 等の細胞またはこれらの培養細胞を原料とする。なお微生物を起源とする場合にはこれらから得られるトリグリセリドが本発明のグリセリド構造を満足するものであればさしつかえない。

【0032】これらを圧搾処理もしくは $n$ -ヘキサン、クロロホルム、ベンゼン、ジエチルエーテル、メタノール等の有機溶剤を用いて抽出処理または分別処理して油分を得、これに脱ガム、アルカリ脱色、脱臭等の処理を施して遊離脂肪酸、リン脂質、糖脂質、ステロイド成分、着色物質、有臭成分等の不純物を除き、グリセリド画分を得ることができる。このグリセリド画分は本発明で用いる混合トリグリセリドとして利用できるが、該グリセリド画分をさらに無溶剤低温分別、溶剤分別あるいはシリカゲル・カラム等により分別して、トリグリセリドの2位に結合する $n$ -3系長鎖多価不飽和脂肪酸残基がより一層少ないトリグリセリドを製造することも可能である。

【0033】以上に述べたような化学合成法、エステル交換法、あるいは天然原料からの抽出法等によって製造される本発明に係る混合トリグリセリドは、その構成脂肪酸としての $n$ -3系長鎖多価不飽和脂肪酸の総量の40モル%未満がトリグリセリドの2位にエステル結合するものであるが、より好ましくは20モル%未満である。40モル%以上になると本発明の効果を小さくする。本発明に係る混合トリグリセリドはそのままで油脂として利用でき、また通常の食用油脂例え成分 $n$ -1として記載したような動植物系油脂と混合して油脂としても用いることができる。このとき本発明に係る混合トリグリセリドの含有量は油脂全体の5~100重量%が望ましく、さらには10~100重量%がより一層好ましい。最も好ましくは20~100重量%である。5重量%未満では本発明の所望の効果が小さい。

【0034】本発明においては、前述の方法によって調製される油脂すなわち $n$ -3系長鎖多価不飽和脂肪酸を含有する脂肪酸とグリセリンとから形成されるトリグリセリドにおいて、 $n$ -3系長鎖多価不飽和脂肪酸の総量の40モル%未満と $n$ -3系長鎖多価不飽和脂肪酸以外の任意の脂肪酸とがトリグリセリドの2位に分布しており、かつ $n$ -3系長鎖多価不飽和脂肪酸の総量の60モル%以上と $n$ -3系長鎖多価不飽和脂肪酸以外の任意の脂肪酸とがトリグリセリドの1位および3位においてランダムにまたは非ランダムに分布してそれぞれエステル結合した混合トリグリセリドからなる油脂、または該混合トリグリセリドと任意の前記食用動物油油脂類とを該混合トリグリセリドの含有量が5重量%以上となるようにブレンドしてなる油脂、を必須成分として配合した医療用油脂含有組成物が提供される。

【0035】本発明に係る油脂は、多価不飽和脂肪酸を含有するため長時間加熱処理を施すフライ油のような用

途を除き、通常の食用油脂とほぼ同様に取り扱うことができ、他の食品原材料とともに加工できる。また品質劣化を避けるためトコフェロール、アスコルビン酸エステル(パルミテート、ステアレート等)、 $\beta$ -カロテン、その他の抗酸化剤を適量配合してもさしつかえない。

【0036】本発明でいう医療用油脂含有組成物としては、ソフトカプセルやマイクロカプセル等のカプセル剤、疾患患者用に粘度等を調整した飲料、ゼリー、プリン、クッキー、アイスクリーム等の経口食、単純流動食、蛋白質添加食、維持流動食等の経口で用いる普通流動食、三分粥、五分粥、七分粥、全粥等のブレンダー食やミキサー食、天然濃厚流動食、人工濃厚流動食、混合濃厚流動食等の経管濃厚流動食、低蛋白質流動食、低コレステロール流動食、低ナトリウム流動食等の経口でない経管特殊流動食、成分栄養剤ならびに静脈より投与する栄養輸液剤や脂肪乳剤をはじめとする各種医療用食品および製剤を対象とし、これらを取り扱ったり投与することができる。なお本発明に係る油脂含有組成物としては、前記のものほか、本発明の趣旨を逸脱しないかぎり、いかなる形態で使用してもよい。

【0037】これら医療用油脂含有組成物における本発明に係る油脂の含有量については、該組成物の種類や形態のちがいが、それを摂取もしくは投与する条件等により一律に規定しないうえ、該組成物中に含まれたまたは添加する油脂全体に対して前記混合トリグリセリドとして概ね5重量%以上、好ましくは10~100重量%、さらに好ましくは20~100重量%である。このような配合割合になるように本発明に係る油脂(すなわち前記混合トリグリセリドのみからなる油脂および前記混合トリグリセリドを5重量%以上含有してなる油脂)を適宜に使用すればよい。前記下限値未満では、血中コレステロール値および/または血中トリグリセリド値の低減効果かつ血小板凝集能の抑制効果のうち少なくとも1つの効果が小さくなる。本発明に係る油脂を本発明の医療用油脂含有組成物に配合する方法は特に限定されず、一般の食用油脂のととき同様の操作、手順および条件下で混合、分散、水中油型乳化、油中水型乳化、溶解または可溶化して医療用油脂含有組成物に配合せしめればよい。

【0038】本発明の医療用油脂含有組成物のうち、例えば経口食や流動食の場合、前記のような公知の食品用原材料および本発明に係る油脂を用いて各種タイプのものを調製することができる。このとき該食品用原材料に本発明に係る油脂を添加し、あるいは該食品用原材料の油脂分の全部または一部を本発明に係る油脂に置き換え、経口食や流動食全体に対して本発明に係る混合トリグリセリドの含有量が0.1重量%以上、好ましくは1~80重量%となるようにすればよい。0.1重量%未満では所望の効果を期待できない。なお、前記上限値は50 経口食や流動食の個々の種類にあわせ、周知の範囲内で

適宜に設定できる。また静脈より投与する栄養輸液剤や脂肪乳剤の場合には、精製水および本発明に係る油脂を、乳化剤として大豆、卵黄等起源のレシチン、リゾレシチン、これらの分画物（ホスファチジルコリン、ホスファチジルエタノールアミン、ホスファチジルイノシトールおよびこれらのリゾ体）、レシチンの塩基部分をアルコール基で交換した誘導体（ホスファチジルエタノール、ホスファチジルグリセロール等）、ツイーン80等を用いて分散、乳化あるいは可溶化させて調整でき、このとき前記製剤全体に対する本発明に係る混合トリグリセリドの含有量は0.1重量%以上、好ましくは1~30重量%となるようにする。

【0039】本発明の医療用油脂含有組成物を摂取または投与することにより、血中コレステロール値および/または血中トリグリセリド値を低減させ、かつ血小板凝集能を抑制させることができる。しかもこれらの効果は、従来のn-3系長鎖多価不飽和脂肪酸供給源である魚油等を配合した場合に比べて顕著に大きいため、少量の使用でも認められる。さらに本発明の医療用油脂含有組成物は、前記両効果に基づいて、高脂血症の予防や治療、動脈硬化症の予防や治療等の用途への利用が可能である。

#### 【0040】

##### 【実施例】

##### 参考例1

トリオレイン1kgと、魚油（タマ生化学（株）製、商品名：EPA-18）加水分解混合脂肪酸を低温分別した魚油加水分解脂肪酸濃縮物（総脂肪酸中のC20:5:37.4モル%、C22:5:5.4モル%、C22:6:2.5モル%。n-3系長鎖多価不飽和脂肪酸として72.5モル%。BHTを0.01重量%添加。）とをモル比で1:5にて混合し、水分含量を0.2重量%に調節し\*

表1 試験油および対照油の脂肪酸組成

（単位：モル%）

脂肪酸の種類※	試験油			対照油		
	全体	1,3位	2位	全体	1,3位	2位
18:1	4.3	2.6	7.4	4.6	4.2	4.3
18:4 (n-3)	3	5	0	3	2	3
20:4 (n-3)	3	4	0	2	2	2
20:5 (n-3)	2.5	3.4	4	2.4	2.1	2.3
22:5 (n-3)	3	5	0	3	2	3
22:6 (n-3)	1.7	2.4	1	1.7	1.7	1.4

※総炭素数：二重結合数で表示。（n-3）はn-3系脂肪酸を示す。

【0044】4週齢のSD雄性ラット7匹を1試験区とし、試験油および対照油を各5重量%配合した飼料（表2参照）を用いて飼育実験を行った。この間、飼料※50

\*その後、リボザイムIM20（商品名：ノボ ノルディスク社製、ムコール ミーハイ（Mucor miehei）由来のリパーゼ）を充填したガラス製カラム（10cmφ×60cm）に40℃にて通し選択的エステル交換反応を行わせた。

【0041】水蒸気蒸留および水洗処理にてエステル交換反応物から遊離脂肪酸を除去した後、n-ヘキサンで浸潤させたシリカゲル（和光純薬（株）製、商品名：ワコゲルC100）を充填したステンレス製カラムに供し、n-ヘキサンで溶出させジグリセリドを除き、本発明に係る混合トリグリセリド720gを得た。本トリグリセリドを構成する全脂肪酸組成、グリセリドの1位および3位、2位の各脂肪酸組成をGLC分析によって求めた。この結果を表1に示す。本トリグリセリドを構成するC20:5の90モル%、C22:5の95モル%以上、n-3系長鎖多価不飽和脂肪酸の総量の93.5モル%がトリグリセリドの1位および3位に分布していた。すなわち本トリグリセリドの2位にはn-3系長鎖多価不飽和脂肪酸の総量の6.5モル%が分布していた。本トリグリセリドを以下の動物実験の試験油とした。

【0042】本トリグリセリドの一部にナトリウムメトキシド0.1重量%を加え、減圧下100℃にてランダムエステル交換反応を行わせた後、セライトを用いて濾過し、本トリグリセリドのランダムエステル交換物を得た。この全脂肪酸組成、1位および3位、2位の各脂肪酸組成を前記同様に求めた（表1参照）。このトリグリセリドの2位にはn-3系長鎖多価不飽和脂肪酸の総量の50.6モル%が分布していた。このランダムエステル交換物を動物実験の対照油とした。

#### 【0043】

##### 【表1】

※成分の酸化劣化を防ぐために、飼料は毎日調製し給餌した。水と前記各飼料とを自由摂取させて3週間飼育したのち、各試験区ラットの血中および肝臓中の中性脂質、

総コレステロールおよびリン脂質各含有量を測定した。この結果を表3に示す。また同時に各試験区ラットの大動脈のPGI<sub>2</sub>および血液中のTXA<sub>2</sub>の各量を測定した。この結果を表4に示す。なお各試験区とも飼料摂取量、体重増加および肝臓重量に有意差は認められなかった。

【0045】この実験結果から、本発明に係る混合トリグリセリドからなる油脂（試験油）はラットに対して副作用がなく、試験油を添加した区では、血中トリグリセリド（中性脂質）および総コレステロールの値、肝臓中トリグリセリドの値が顕著に低減することが明らかにな\*

\*った。また本発明に係る混合トリグリセリドからなる油脂（試験油）を添加した区では、PGI<sub>2</sub>の産生量が顕著に増大（すなわち血小板凝集能の抑制作用および動脈弛緩作用の増加）し、かつTXA<sub>2</sub>の産生量が極めて減少（すなわち血小板凝集能の誘起作用および動脈収縮作用の低下）することが明らかになった。したがって本発明に係る混合トリグリセリドからなる油脂は、高脂血症や動脈硬化症の予防および治療のために利用できる可能性が認められた。

【0046】

【表2】

例 料 組 成

（単位：重量％）

コーンスターチ	41.7
カゼイン	20.0
デキストリン	13.2
シュクロース	10.0
脂肪（試験油または対照油）	5.0
セルロース粉末	5.0
ミネラルミックス（※1）	3.5
ビタミンミックス（※2）	1.0
Ｌ－シスチン	0.3
重酒石酸コリン	0.2
TBHQ（※3）	0.1

※1 日本クレア（株）製、AIN-93G-MX

※2 日本クレア（株）製、AIN-93-VX

※3 トーパチルヒドロキノン

【0047】

※30※【表3】

表3 血漿および肝臓中脂質濃度

	試験油添加区	対照油添加区
血漿脂質(ng/dl)		
トリグリセリド	130 ± 4 ※	230 ± 7
総コレステロール	123 ± 4 ※	155 ± 5
リン脂質	92 ± 3 ※	125 ± 4
肝臓脂質(ng/g-liver)		
トリグリセリド	10.5 ± 0.3 ※	17.0 ± 0.5
総コレステロール	2.5 ± 0.1	3.5 ± 0.1
リン脂質	29.3 ± 0.9	31.6 ± 1.1

※対照油添加区の値に対して危険率5%以下で有意差あり。

【0048】

★ ★【表4】

表4 PGI<sub>2</sub> およびTXA<sub>2</sub> 濃度

	試験油添加区	対照油添加区
PGI <sub>2</sub> (pg/mg-aorta)	303±9 ※	122±4
TXA <sub>2</sub> (ng/ml)	294±8 ※	556±17

※：表3の注釈と同じ。

## 【0049】参考例2

試験油脂（本発明の混合トリグリセリドを含む油脂）および対照油脂を次のように調製した。すなわち試験油脂は harp seal（アザラシ）油脂をドライアイス／アセトン冷媒で-80℃、1時間冷却し、析出した結晶部を濾紙で濾別して調製した。対照油脂は脂肪酸組成の異なる2種類の魚油（タラ肝油と鯊魚油との混合油、マグロ脂\*

10\* 魚油）をドライアイス／アセトン冷媒で同様に冷却、分別した濃縮物をブレンドし、その総脂肪酸組成を試験油脂のそれとほぼ近似するものとした。表5にこれらの脂肪酸組成を示す。

## 【0050】

## 【表5】

表5 試験油脂および対照油脂の脂肪酸組成

(単位：モル%)

脂肪酸の種類※	試験油脂			対照油脂		
	全体	1,3位	2位	全体	1,3位	2位
16:0	2	1	3	9	11	7
16:1	16	7	32	9	10	6
18:0	0	0	0	2	3	0
18:1	14	12	18	16	20	8
18:2	3	0	6	1	2	1
18:3 (n-3)	2	0	4	1	1	1
18:4 (n-3)	6	6	5	4	4	5
20:1	4	6	1	3	4	2
20:4 (n-3)	2	2	1	3	3	3
20:5 (n-3)	14	21	3	19	15	25
22:1	1	1	0	2	1	1
22:5 (n-3)	7	10	1	2	1	3
22:6 (n-3)	19	28	3	19	14	27

※：表1の注釈と同じ。

【0051】4週齢のSD系雄性ラット7匹を1試験区とし、前記の試験油脂および対照油脂をそれぞれ20重量%含む油脂（試験油脂または対照油脂20重量部、バーム油50重量部、ハイオレリックサフラワー油5重量部およびハイリノールサフラワー油25重量部の混合油脂。脂肪酸組成は表6参照。）を各10重量%配合した飼料（飼料組成は脂肪5重量%を10重量%とし、コーンスターチ41.7重量%を36.7重量%とする以外は参考例1と同じ。）で、飼育実験を行った。この間、飼料成分の酸化劣化を防ぐために、飼料は毎日調製し給餌した。水と前記各飼料とを自由摂取させて3週間飼育したのち、参考例1と同様に各試験区ラットの血中および50

※び肝臓中の中性脂質、総コレステロールおよびリン脂質各含有量を測定した（表7参照）。また同じく各試験区ラットの大動脈のPGI<sub>2</sub> および血液中のTXA<sub>2</sub> の各量を測定した（表8参照）。なお各試験区とも飼料摂取量、体重増加量および肝臓重量に有意な差異は認められなかった。

【0052】この実験結果から、本発明に係る混合トリグリセリドを含有してなる油脂（試験油脂）はラットに対して調作用を及ぼさず、血中および肝臓中のトリグリセリド（中性脂質）および総コレステロールの値を効果的に低減することが認められた。また試験油脂を添加した区では、PGI<sub>2</sub>：産生量の増大およびTXA<sub>2</sub>：産生量

17

18

の減少すなわち血小板凝集能の抑制作用と動脈血管拡張作用とが增強されることが明らかになった。したがって  
本発明に係る混合トリグリセリドを含有する油脂

\*用でできる可能性が認められた。  
【0053】

【表6】

は、高脂血症や動脈硬化症の予防および治療のために利\*

表6 飼料中油脂の脂肪酸組成

(単位: モル%)

脂肪酸の種類 ※	試験油脂 20重量%配合	対照油脂 20重量%配合
16:0	26.9	26.6
16:1	2.8	1.8
18:0	3.1	3.1
18:1	28.6	29.6
18:2 (n-6)	23.5	22.8
18:3 (n-3)	0.6	0.5
18:4 (n-3)	1.0	0.8
20:1	0.8	0.7
20:4 (n-3)	0.1	0.5
20:5 (n-3)	2.7	3.6
22:1	0.1	0.2
22:5 (n-3)	1.2	0.4
22:6 (n-3)	3.6	3.5
その他	5.0	5.9
脂肪酸の比率 ※※		
飽和	34.1	34.5
モノ不飽和	33.3	33.3
n-6系	23.5	23.3
n-3系	9.1	9.0

※: 表1の注釈と同じ。(n-6)はn-6系脂肪酸を示す。

※※: 飽和脂肪酸、モノ不飽和脂肪酸、n-6系脂肪酸およびn-3系脂肪酸のうちの各脂肪酸の割合。

【0054】

※ ※【表7】  
表7 血漿および肝臓中脂質濃度

	試験油脂添加区	対照油脂添加区
血漿脂質 (mg/dl)		
トリグリセリド	145±4 ※	223±7
総コレステロール	154±5 ※	172±5
リン脂質	94±3	121±4
肝臓脂質 (mg/g-liver)		
トリグリセリド	11.6±0.3 ※	16.0±0.5
総コレステロール	2.6±0.1	3.1±0.1
リン脂質	31.2±0.9	31.6±1.0

※: 表3の注釈と同じ。

【0055】

★50★【表8】

表8 PGI<sub>2</sub> およびTXA<sub>2</sub> 濃度

	試験油脂添加区	対照油脂添加区
PGI <sub>2</sub> (pg/mg-aorta)	189±6 ※	137±4
TXA <sub>2</sub> (ng/ml)	316±9 ※	418±13

※：表3の注釈と同じ。

## 【0056】参考例3

参考例2で使用した試験油脂および対照油脂の配合割合を変えた油脂を飼料に添加して参考例2と同様にラット飼育実験を行った。すなわち4週齢のSD系雄性ラット7匹を1試験区とし、参考例2に記載の試験油脂または対照油脂をそれぞれ10重量%含む油脂（試験油脂または対照油脂10重量部、パーム油50重量部、ハイオレリックサフラワー油10重量部およびハイリノールサフラワー油30重量部の混合油脂。脂肪酸組成は表9参照。）を各10重量%配合した飼料（飼料組成は脂肪分を除き参考例2と同じ。）で、飼育実験を行った。この間、飼料成分の酸化劣化を防ぐために、飼料は毎日調製した。水と前記各飼料とを自由摂取させて3週間飼育したのち、参考例1と同様に各試験区ラットの血中および肝臓中の中性脂質、総コレステロールおよびリン脂質各含有量を測定した（表10参照）。また同じく各試験区ラットの大動脈のPGI<sub>2</sub> および血液中のTXA<sub>2</sub> の各量を測定した（表11参照）。なお各試験区とも飼料摂

10\* 取量、体重増加量および肝臓重量に有意な差異は認められなかった。

【0057】この実験結果および参考例2の結果から、本発明に係る混合トリグリセリドを含有してなる油脂（試験油脂）はラットに対して副作用を及ぼさず、対照油脂に比べて少量の試験油脂を混合した油脂の場合も含めて、血中および肝臓中のトリグリセリド（中性脂質）の値を顕著に低減する効果をもつことが認められた。また試験油脂を添加した区では、PGI<sub>2</sub> 産生量の増大およびTXA<sub>2</sub> 産生量の減少をひきおこし、血小板凝集能の抑制作用と動脈血管の拡張作用とを増強せしめることが明らかになった。このことから本発明に係る混合トリグリセリドを含有してなる油脂は、高脂血症や動脈硬化症の予防および治療のために利用できる可能性が認められた。

## 【0058】

## 【表9】

表9 飼料中油脂の脂肪酸組成

(単位: モル%)

脂肪酸の種類 ※	試験油脂 10重量%配合	対照油脂 10重量%配合
16:0	27.0	27.1
16:1	1.2	0.8
18:0	3.0	3.2
18:1	32.3	32.3
18:2 (n-6)	26.2	26.3
18:3 (n-3)	0.5	0.5
18:4 (n-3)	0.5	0.4
20:1	0.4	0.4
20:4 (n-3)	0.1	0.3
20:5 (n-3)	1.2	1.8
22:1	0.1	0.1
22:6 (n-3)	0.6	0.2
22:6 (n-3)	1.7	1.8
その他	5.2	4.8
脂肪酸の比率 ※※		
飽和	33.9	33.5
モノ不飽和	34.8	34.8
n-6系	26.8	26.6
n-3系	4.6	5.1

※および※※: 表6の注釈と同じ。

【0059】

\* \* 【表10】

表10 血漿および肝臓中脂質濃度

	試験油脂添加区	対照油脂添加区
血漿脂質 (mg/dl)		
トリグリセリド	140 ± 4 ※	317 ± 12
総コレステロール	163 ± 6	187 ± 6
リン脂質	103 ± 3	125 ± 4
肝臓脂質 (mg/g-liver)		
トリグリセリド	12.1 ± 0.4 ※	17.2 ± 0.5
総コレステロール	2.8 ± 0.1	2.9 ± 0.1
リン脂質	30.2 ± 0.9	30.5 ± 0.9

※: 表3の注釈と同じ。

【0060】

※ ※ 【表11】

表11 PGI<sub>2</sub> およびTXA<sub>2</sub> 濃度

	試験油脂添加区	対照油脂添加区
PGI <sub>2</sub> (pg/mg-aorta)	172±5 ※	124±4
TXA <sub>2</sub> (ng/ml)	316±10※	692±28

※：表3の注釈と同じ。

【0061】参考例4

微細藻類クリプトコディニウム コーニー (Cryptocodinium cohnii, ATCC 30336) を表12に示す培地30リットルに植えつけ、30℃にて、ジャーファーメンターで100時間通気培養し、培養液から培養藻体を遠心分離して集め、さらにこれを凍結乾燥した(収量625g)。この乾燥藻体をクロロホルム：メタノール＝1：1(重量比)混合溶媒中でヒスロトン(商品名、日音医理器械製作所製)により細胞破砕して抽出し、油分520gを得た。n-ヘキサン中に分散させた\*

10\*シリカゲル(和光純薬(株)製、商品名：ワコーゲルC100)を充填したステンレス製カラムに前記油分を供し、ジエチルエーテル：n-ヘキサン＝10：90(容量比)にて溶出させ、本発明に係る混合トリグリセリド250gを得た。本トリグリセリド(これを試験油とした)の脂肪酸組成を参考例1と同様に求めた(表13参照)。

【0062】

【表12】

表12 培地組成

(単位：培地1リットル中の重量)

NaCl	23.48 g
MgCl <sub>2</sub> ・6H <sub>2</sub> O	10.63 g
Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	3.92 g
CaCl <sub>2</sub>	1.11 g
HCl	0.66 g
NaHCO <sub>3</sub>	0.19 g
KBr	0.10 g
H <sub>3</sub> BO <sub>3</sub>	0.03 g
StrCl <sub>2</sub> ・6H <sub>2</sub> O	5.00 g
FeCl <sub>3</sub> ・6H <sub>2</sub> O	0.01 g
グリセロリン酸ナトリウム	0.15 g
(NH <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	0.05 g
K <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub>	0.01 g
トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン	3.00 g
グルコース	3.00 g
グルタミン酸ナトリウム	1.50 g
ビタミンミックス水溶液(※1)	1.0 ml
メタルミックス水溶液(※2)	3.0 ml

(pH:6.8)

※1：ビタミンミックス水溶液(該水溶液1リットル中の重量)

ビオチン：0.003 g

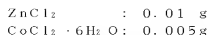
チアミン：1.000 g

※2：メタルミックス水溶液(該水溶液1リットル中の重量)

Na<sub>2</sub>EDTA：1.00 gFeCl<sub>3</sub>・6H<sub>2</sub>O：0.05 gH<sub>3</sub>BO<sub>3</sub>：1.00 gMnCl<sub>2</sub>・4H<sub>2</sub>O：0.15 g

25

26



【0063】

\* \* 【表13】

表13 試験油脂の脂肪酸組成

(単位:モル%)

脂肪酸の種類 ※	全 体	1, 3 位	2 位
10:0	4.1	5.7	0.9
12:0	15.2	2.9	39.9
14:0	22.4	21.1	25.1
16:0	16.9	23.8	3.0
18:0	0.8	0.6	1.3
18:1	8.7	6.4	13.4
18:2	0.2	0.3	0.1
22:6 (n-3)	30.9	38.4	15.8
その他	0.8	0.8	0.5

※:表1の注釈と同じ。

【0064】かくして得られた微細藻類由来のトリグリセリド(試験油脂)および参考例2に記載の対照油脂をそれぞれ10重量%含む油脂(試験油脂または対照油脂10重量部、バーム油50重量部、ハイオレックサフラー油10重量部およびハイリノールサフラー油30重量部の混合油脂。脂肪酸組成は表14参照)を各10重量%配合した飼料(飼料組成は脂肪分を除き参考例3と同じ。)を調製し、参考例3と同様の飼育試験を行った。各試験区ラットの血中および肝臓中脂質含量の分析結果を表15に示す。また各試験区ラットの大動脈のPGI<sub>2</sub>および血中のTXA<sub>2</sub>の産生量の分析結果を表16に示す。なお各試験区とも飼料摂取量、体重増加量および肝臓重量に有意差は認められなかった。

【0065】この実験結果および参考例2の結果から、※

20※本発明に係る混合トリグリセリドを含有してなる油脂(試験油脂)はラットに対して副作用を及ぼさず、対照油脂に比べて少量の試験油脂を混合した油脂の場合をも含めて、血中および肝臓中のトリグリセリド(中性脂質)および総コレステロールの値を顕著に低減化する効果をもつことが認められた。また試験油脂を添加した区では、PGI<sub>2</sub>産生量の増大およびTXA<sub>2</sub>産生量の減少をひきおこし、血小板凝集能の抑制作用と動脈血管の拡張作用とを増強せしめることが明らかになった。このことから本発明に係る混合トリグリセリドを含有してなる油脂は、高脂血症や動脈硬化症の予防および治療のために利用できる可能性が認められた。

【0066】

【表14】

表14 飼料中油脂の脂肪酸組成

(単位: モル%)

脂肪酸の種類 ※	試験油脂 10重量%配合	対照油脂 10重量%配合
14:0	3.2	0.0
16:0	29.5	26.6
16:1	1.2	1.8
18:0	2.5	3.1
18:1	28.1	29.6
18:2 (n-6)	22.4	22.8
18:3 (n-3)	0.7	0.5
18:4 (n-3)	1.0	0.8
20:1	0.6	0.7
20:4 (n-3)	0.1	0.5
20:5 (n-3)	0.0	3.6
22:1	0.0	0.2
22:5 (n-3)	0.0	0.4
22:6 (n-3)	3.6	3.5
その他	7.1	5.9
脂肪酸の比率 ※※		
飽和	38.4	34.5
モノ不飽和	31.9	33.3
n-6系	23.9	23.3
n-3系	5.8	9.0

※および※※: 表6の注釈と同じ。

【0067】

\* 30 \* 【表15】

表15 血漿および肝臓中脂質濃度

	試験油脂添加区	対照油脂添加区
血漿脂質 (mg/dl)		
トリグリセリド	134 ± 4 ※	233 ± 7
総コレステロール	135 ± 5 ※	167 ± 5
リン脂質	94 ± 4 ※	125 ± 5
肝臓脂質 (mg/g-liver)		
トリグリセリド	9.2 ± 0.3 ※	16.4 ± 0.5
総コレステロール	2.5 ± 0.1	3.3 ± 0.1
リン脂質	29.7 ± 0.8	30.8 ± 0.8

※: 表3の注釈と同じ。

【0068】

※ ※ 【表16】

表16 PGI<sub>2</sub> およびTXA<sub>2</sub> 産生量

	試験油脂添加区	対照油脂添加区
PGI <sub>2</sub> (pg/mg-aorta)	202±8 ※	125±5
TXA <sub>2</sub> (ng/ml)	307±12※	524±19

※: 表3の注釈と同じ。

## 【0069】実施例1

参考例1〜4で調製した本発明に係る油脂(参考例1: 試験油、参考例2: 試験油脂を20重量%含む油脂、参考例3および4: 試験油脂を10重量%含む油脂)のいずれか3重量部、大豆レシチン(日清製油(株)製、商品名: ベイシスLP-20。以下同じ。)0.2重量部および卵白10重量部を混合し、十分に攪拌した後、温めた牛乳180重量部を加え、2分間かきまぜ、油脂含有牛乳を得た。これらのものはエネルギー148Kcal、蛋白質6.6g、脂質9.3g、糖質8.7gであり、風味、専門パネル10名による評価の結果、風味および外観とも何ら問題のない流動食であった。

## 【0070】実施例2

参考例1〜4で調製した本発明に係る油脂(実施例1参照)のいずれか1.5重量部、大豆レシチン0.1重量部および全卵20重量部をよく混合した後、牛乳60重量部を加えさらに十分攪拌した。これを小型カップに流し込み、弱火で約20分間蒸し、油脂含有プリンを得た。これらのものはエネルギー104Kcal、蛋白質4.4g、脂質5.8g、糖質8.1gであり、実施例1と同様に評価した結果、風味および外観とも何ら問題のない流動食であった。

## 【0071】実施例3

参考例1〜4で調製した本発明に係る油脂(実施例1参照)のいずれか20重量部、中鎖脂肪酸トリグリセリド(日清製油(株)製、商品名: ODO)10重量部、卵白10重量部、カゼイン(ニュージーランド デイリーボード社製、商品名: Alacid)10重量部、デキストリン(松谷化学工業(株)製、商品名: グリスターP)50重量部および水100重量部を十分に攪拌し、濃厚流動食を得た。これらのものはエネルギー19Kcal、蛋白質9.6g、脂質30.2g、糖質50.1gであり、実施例1と同様に評価した結果、風味および外観とも何ら問題のない流動食であった。

## 【0072】実施例4

参考例3で調製した本発明に係る油脂(実施例1参照)8重量部、コーンスターチ83重量部および食塩3重量部をぬるま湯で溶き混ぜながら火にかけて、沈殿物がなくなり、白く糊化されたところで火を止めた。50℃程度になった後にジアスターゼ6重量部を加え、しばらく放置した。さらにこれに白玉粉44重量部を水で膨潤させ\*50

10\*たもの、スキムミルク44重量部、砂糖35重量部および粉野菜10重量部を混ぜ溶かしたものの、および牛レバー22重量部とあじ(3枚におろしたもの)44重量部とを各々醤油で煮てよく磨り潰したものをそれぞれ加え、よく溶き混ぜて煮上げた。これを人肌程度の温度まで冷却し、ヨーグルト90重量部、鶏卵100重量部を加え裏ごしをして、天然濃厚流動食1リットルを得た。このものはエネルギー1228Kcal、蛋白質58.1g、脂質25.1g、糖質187.4gであり、風味および外観とも何ら問題のない流動食であった。

## 【0073】実施例5

参考例1で調製した本発明に係る油脂(実施例1参照)13重量部、大豆レシチン0.8重量部、スキムミルク/砂糖=2/1(重量比)混合物96重量部および濃厚果汁45重量部をよくかき混ぜて煮立てた。これを人肌程度の温度まで冷却し、鶏卵100重量部を加え裏ごしをして、混合濃厚流動食1リットルを得た。このものはエネルギー993Kcal、蛋白質44.5g、脂質28.3g、糖質140.9gであり、風味および外観とも何ら問題のないものであった。また上記と同様の方法および条件で、油脂として、参考例4で調製した本発明に係る油脂(実施例1参照)を配合したもの、調合サラダ油を配合したもの、参考例1で調製した対照油を配合したもの、参考例4記載の対照油脂を10重量%含む油脂を配合したものを調製した。

【0074】これらの5種の流動食を試験材料として用い、4週齢のSD系雄性ラット7匹を1試験区とし、3週間自由摂食させた。各試験区とも飼料摂取量、体重増加および肝臓重量に有意な差異は認められなかった。参考例1と同様に血中脂質濃度およびエイコサノイド産生量を測定した結果、本発明に係る油脂を配合した場合はいずれも、調合サラダ油や対照油脂を配合した場合に比べて、血中コレステロール値および血中トリグリセリド値の低減度合が大きく、かつPGI<sub>2</sub>の産生量が多かったTXA<sub>2</sub>の産生量が少なかった。

## 【0075】実施例6

参考例1で調製した本発明に係る油脂(実施例1参照)10重量部と大豆レシチン1.2重量部とをホモジナイザーで12000rpm 15分間攪拌したのち、グリセリン2.5重量部と蒸留水90重量部を加え、さらにホモジナイザーで20000rpm 20分間攪拌し予備乳化さ

## 31

せた。予備乳化液をフレンチプレス（商品名。アミンコ社製）を用い、圧力638psi で5回処理して脂肪乳剤を得た。この脂肪乳剤の粒径をコーン4カウンタ（商品名。日科機社製）で測定したところ $200 \pm 2.5 \mu\text{m}$ であった。この脂肪乳剤を4℃で6ヶ月、室温で6ヶ月および40℃で1ヶ月以上保存後、粒径測定と乳化状態を内視ならびに偏光顕微鏡下で観察したが変化は認められず、良好な乳化状態を保っていた。また前記油脂に代えて参考例1記載の対照油を用いて同様に脂肪乳剤を調製した。

【0076】前記対照油を配合した脂肪乳剤をコントロールとして、4週齢のSD系雄性ラット5匹を1試験区とし、各脂肪乳剤を $500 \mu\text{l}$  ずつ尾静脈より投与したのち、4時間後の血中脂質濃度およびエイコサノイド産生量を測定した結果、本発明に係る油脂を配合した脂肪乳剤を投与した場合は、コントロールに比べて血中コレステロール値および血中トリグリセリド値の低減度合いが大きく、かつPGI<sub>2</sub>産生量が多く、またTXA<sub>2</sub>の産生量が少なかった。

## 【0077】実施例7

参考例4で調製した本発明に係る油脂（実施例1参照）1重量部、卵黄レシチン（フナコ社製、試薬グレード）3.6重量部、グリセリン30重量部および蒸留水70重量部を用い、実施例6に記載した方法で脂肪乳剤を調製した。同例と同様に測定した粒径は $63 \pm 1.8 \mu\text{m}$ であった。この脂肪乳剤を4℃6ヶ月、室温6ヶ月および40℃1ヶ月間以上保存後、粒径測定と乳化状態を内

## 32

視ならびに偏光顕微鏡下で観察したが変化は認められず、良好な乳化状態を保っていた。

【0078】参考例4に記載の対照油脂を10重量%含む油脂を用いて同様に調製した脂肪乳剤をコントロールとして、4週齢のSD系雄性ラット5匹を1試験区とし、脂肪乳剤と生理食塩水とを重量比1:1で混合したものを、 $700 \mu\text{l}$  ずつ尾静脈より投与したのち、4時間後の血中脂質濃度およびエイコサノイド産生量を測定した結果、本発明に係る油脂を配合した脂肪乳剤を投与した場合は、コントロールに比べて血中コレステロール値および血中トリグリセリド値の低減度合いが大きく、かつPGI<sub>2</sub>産生量が多く、またTXA<sub>2</sub>の産生量が少なかった。

## 【0079】

【発明の効果】本発明の医療用油脂含有組成物は、ヒトをはじめ動物に対して、副作用がなく、従来のn-3系長鎖多価不飽和脂肪酸供給源を配合したものに比べて血中コレステロール値および/または血中トリグリセリド値を低減化する効果が大きく、かつエイコサノイドのPGI<sub>2</sub>産生量を増加せしめ、またTXA<sub>2</sub>産生量を減少せしめる効果すなわち血小板凝集能抑制効果大きい。このため本発明の油脂含有組成物は、魚油等の従来のn-3系長鎖多価不飽和脂肪酸供給源を配合したものよりも少量の摂取で、血中脂質濃度を改善し、血小板凝集を抑制、調節することができ、高脂血症や動脈硬化症の予防および治療の用途に利用することが可能となる。

## 【手続補正書】

【提出日】平成8年8月12日

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0007

【補正方法】変更

【補正内容】

【0007】ところで、通常の食事に供される原材料の中には血中コレステロールや血中トリグリセリドの濃度を低下させる成分を含むものがある。例えば前記ソイステロールは大豆に含まれる不ケン化合物のステロールであり、また特開平3-53866号公報にはゴマ油由来のリグナン類化合物が開示され、これを配合したバターマヨネーズ等の飲食物が提案されている。エイコサペンタエン酸（C<sub>20:5</sub>、但しCの後の数字は総炭素数：二重結合数を表わす。以下同様。全シス-5, 8, 11, 14, 17-eicosapentaenoic acid、以下EPAと略す。）やドコサヘキサエン酸（C<sub>22:6</sub>、全シス-4, 7, 10, 13, 16, 19-docosahexaenoic acid、以下DHAと略す。）のようなn-3系長鎖多価不飽和脂肪酸およびこれらを含む食品素材が血清中のコレステ

ロール値やトリグリセリド値を低減させる作用があることも動物実験や臨床実験により明らかになっている（例えばJ.Dyerbergら、Prog.Lipid Res.、第21巻、第255-269頁、1982年）。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0026

【補正方法】変更

【補正内容】

【0026】前記エステル交換の原料は、成分a-1としてアマニ油、エゴマ油、シソ油等の植物油、イソ油、タラ肝油、ニン油、イカ油、マクロ眼窩油等の魚油、クジラ、アザラシ、オットセイ等の海産哺乳動物を起源として得られる圧搾もしくは抽出油、該動物の乳脂、クロレラ、スヒルリナ、ナドリエラ等またナンソクロブシス属（例えばNannochloropsis oculata、UTEX LB 2164等）、トラストキトリウム属（例えばThraustochytrium aureum、ATCC 28211、同34304等）、クリプトコディニウム属（例えばCryptocodinium colnii、ATCC 30021、同30334、同30336、同50052等）、イソク

リスス属(例えば *Isocyrrhis galbana*, CCAP927/1, UTEX LB 987 等)等)に属する微細藻類から抽出された油脂、モルティエラ (*Mortierella*) 属等の微生物 (*M. isabellina*, IF0 6336、同6739、同7873、同7884、ATCC 44853等)に由来する油脂、また  $n-3$  系長鎖多価不飽和脂肪酸またはこれを任意の割合で含む前記各種脂肪酸(段落番号 0022 の項参照)との混合脂肪酸のトリグリセリドを使用できる。ここで ATCC: American Type Culture Collection (米国)、CCAP: Culture Collection of Algae and Protozoa (英国)、UTEX: Culture Collection of Algae at the University of Texas (米国)、IF0: 大阪発酵研究所の各略称である。成分 a-2 としては段落番号 0022 の項に記載の各種脂肪酸またはその誘導体を用いることができる。

【手続補正3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0044

【補正方法】変更

【補正内容】

【0044】4週齢のSD系雄性的ラット7匹を1試験区とし、試験油および対照油のいずれかを各5重量%配合した飼料(表2参照)を用いて飼育実験を行った。この間、飼料成分の酸化劣化を防ぐために、飼料は毎日調製し給餌した。水と前記各飼料とを自由摂取させて3週間飼育したのち、各試験区ラットの血中および肝臓中の中性脂質、総コレステロールおよびリン脂質各含有量を測定した。この結果を表3に示す。また同時に各試験区ラットの大動脈のPGI<sub>2</sub>および血液中のTXA<sub>2</sub>の各量を測定した。この結果を表4に示す。なお各試験区とも飼料摂取量、体重増加量および肝臓重量に有意差は認められなかった。

【手続補正4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0051

【補正方法】変更

【補正内容】

【0051】4週齢のSD系雄性的ラット7匹を1試験区とし、前記の試験油および対照油を用い、それぞれ20重量%含む油脂(試験油または対照油)20重量部、バーム油50重量部、ハイオレックサフラワール油5重量部およびハイリノールサフラワール油25重量部の混合油脂。脂肪酸組成は表6参照。)を各10重量%配合した飼料(飼料組成は脂肪5重量%を10重量%とし、コーンスルーチ41.7重量%を36.7重量%とする以外は参考例1と同じ。)で、飼育実験を行った。この間、飼料成分の酸化劣化を防ぐために、飼料は毎日調製し給餌した。水と前記各飼料とを自由摂取させて3週間飼育したのち、参考例1と同様に各試験区ラットの血中および肝臓中の中性脂質、総コレステロールおよびリン脂質各含有量を測定した(表7参照)。また同じく各試験区ラットの大動脈のPGI<sub>2</sub>および血液中のTXA<sub>2</sub>の各量を測定した(表8参照)。なお各試験区とも飼料摂取量、体重増加量および肝臓重量に有意差は認められなかった。

【手続補正5】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0064

【補正方法】変更

【補正内容】

【0064】かくして得られた微細藻類由来のトリグリセリド(試験油)および参考例2に記載の対照油を用い、それぞれ10重量%含む油脂(試験油または対照油)10重量部、バーム油50重量部、ハイオレックサフラワール油10重量部およびハイリノールサフラワール油30重量部の混合油脂。脂肪酸組成は表14参照)を各10重量%配合した飼料(飼料組成は脂肪分を除き参考例3と同じ。)を調製し、参考例3と同様の飼育実験を行った。各試験区ラットの血中および肝臓中脂質含有量の分析結果を表15に示す。また各試験区ラットの大動脈のPGI<sub>2</sub>および血中のTXA<sub>2</sub>の産生量の分析結果を表16に示す。なお各試験区とも飼料摂取量、体重増加量および肝臓重量に有意差は認められなかった。

フロントページの続き

(51)Int. Cl.<sup>6</sup>  
C12R 1:89)

識別記号

片内整理番号

FI

技術表示箇所